

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vancosan 500 mg, Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Vancosan 1000 mg, Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää vankomysiinihydrokloridia vastaten 500 mg tai 1000 mg vankomysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Hieno jauhe, joka on valkoista, vaaleanpunertavaa tai ruskehtavaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Grampositiivisten, vankomysiinille herkkien bakteerien aiheuttamat vakavat infektiot, joita ei voida hoitaa tai joille ei saada vastetta muilla antibiooteilla tai jotka ovat resistenttejä muille antibiooteille, kuten penisilliineille tai kefalosporiineille.

- endokardiitti
- luiden ja nivelten tulehdukset (osteiitti, osteomyeliitti)
- alempien hengitysteiden tulehdukset (bakteerien aiheuttama pneumonia / nosokomiaalinen pneumonia)
- pehmytkudoksen tulehdukset

Jonkun yllä mainitun infektion yhteydessä esiintyvää tai niihin yhteydessä olevaksi epäiltyä bakteriemiaa sairastavien potilaiden hoito.

Enterokokkien, Streptococcus viridansin tai S. bovisin aiheuttama endokardiitti tulee hoitaa vankomysiinin ja aminoglykosidin yhdistelmällä.

Vankomysiiniä voidaan käyttää bakteeriendokardiitin perioperatiiviseen profylaksiaan riskiryhmään kuuluvilla potilailla suurten leikkausten (esim. sydän- ja verisuonileikkausten ym.) yhteydessä, jos potilaalle ei voida käyttää sopivia beetalaktaamiantibiootteja.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annos tulee sovittaa potilaskohtaisesti painon, iän ja munuaistoiminnan mukaan.

Potilaat, joilla on normaali munuaistoiminta, aikuiset ja lapset 12 ikävuodesta lähtien:

Tavallinen laskimonsisäinen annos on 500 mg joka 6. tunti tai 1 g joka 12. tunti. Erikoistapauksissa ja vaikeiden hengenvaarallisten infektioiden kohdalla voidaan harkita annosta 15–20 mg/painokilo 8-12 tunnin välein, jotta saavutettaisiin optimaaliset alimmat pitoisuudet (ks. Seerumin vankomysiinipitoisuuksien seuranta tässä kohdassa tai kohta 5.1).

Bakteeriendokardiitin kohdalla yleisesti hyväksytty annos on 1000 mg vankomysiiniä laskimonsisäisesti joka 12. tunti 4 viikon ajan joko yksistään tai muiden antibioottien ohella (gentamysiini plus rifampisiini, gentamysiini, streptomysiini).

Enterokokkiendokardiittia hoidetaan 6 viikon ajan vankomysiinillä yhdessä aminoglykosidin kanssa. Noudata virallista ohjeistusta.

Perioperaatiivinen profylaksi bakteeriendokardiittia vastaan:

Aikuisille 1000 mg vankomysiiniä laskimonsisäisesti ennen leikkausta (ennen anestesiaa), ja leikkauksen kestosta ja tyypistä riippuen voidaan antaa 1000 mg:n vankomysiiniannos laskimonsisäisesti 12 tuntia leikkauksen jälkeen.

Iäkkäät potilaat:

Glomerulusten kautta tapahtuvan suodattumisen luonnollinen vähentyminen iän myötä voi aiheuttaa vankomysiinin seerumipitoisuuden kasvua, jos annosta ei muuteta (ks. annostusta munuaisten vajaatoiminnassa esittävää taulukkoa).

Pediatriset potilaat

Lapset (1 kk – 12-vuotta):

Tavallinen laskimonsisäinen annos on 40 mg/painokilo, useimmiten neljänä kerta-annoksena, mikä on 10 mg/painokilo 6 tunnin välein. Annosta voidaan nostaa annokseen 60 mg/painokilo päivässä (ks. kohta 5.1).

Enintään 1 kk:n ikäiset imeväiset:

Annokset pienille imeväisille ja vastasyntyneille voivat olla pienempiä. Suositeltu aloitusannos on 15 mg/painokilo ja ylläpitoannos 10 mg/painokilo 12 tunnin välein ensimmäisen elinviikon aikana ja sen jälkeen 8 tunnin välein yhden kuukauden ikään asti. Seerumipitoisuuksien tarkkailu saattaa olla tarpeellista.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on annostus sovitettava erittymisnopeutta vastaavaksi. Tällaisessa tapauksessa vankomysiinin seerumipitoisuuden määrittäminen voi olla avuksi, varsinkin vakavasti sairailta potilailla, joiden munuaistoiminta vaihtelee.

Seuraavaa annostustaulukkoa voidaan käyttää ohjeena munuaisten vajaatoimintapotilailla. Aloitusannoksen ei tule olla alle 15 mg/painokilo.

Kreatiniinipuhdistuma [ml/min]	Vankomysiiniannos [mg/24 tuntia]
> 100	2000–1500
100–70	1500–1000
70–30	1000–500
20	300
10	150

Potilaat, joilla on anuria

Aloitusannos on 15 mg/kg terapeuttisten pitoisuuksien saavuttamiseksi. Ylläpitoannos on noin 1,9 mg/kg/24 tuntia. Jotta toimenpide voitaisiin suorittaa voivat vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät aikuispotilaat saada 250 - 1000 mg:n ylläpitoannoksen usean päivän välein päivittäisen annoksen sijasta.

Annostus hemodialyysissä

Potilaille, joilla on anuria ja jotka saavat myös säännöllistä hemodialyysihoitoa, on mahdollista antaa seuraava annostus: 1000 mg:n kyllästävä annos ja 1000 mg:n ylläpitoannos 7-10 päivän välein. Mikäli polysulfonika lvoja käytetään hemodialyysissä („high flux -dialyysi“), vankomysiinin puoliintumisaika lyhenee. Säännöllistä hemodialyysihoitoa saavilla potilailla voidaan tarvita suurempi ylläpitoannos.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Ei ole todisteita siitä, että annosta on pienennettävä maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla.

Seerumin vankomysiinipitoisuuksien seuranta:

Seerumin vankomysiinipitoisuudet tulee määrittää hoidon toisena päivänä juuri ennen seuraavaa annosta ja yksi tunti infuusio jälkeen. Veren terapeuttisten vankomysiinipitoisuuksien tulee olla 30–40 mg/l (enintään 50 mg/l) tunti infuusion päättymisestä, minimitaso (juuri ennen seuraavaa antoa) välillä 5 – \geq 10 mg/l.

Infektion sijainnista ja herkkyudesta riippuen patogeeniin voidaan tarvita 15–20 mg/l:n alimmat pitoisuudet, jotta teho saavutettaisiin (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Pitoisuuksia tulee yleensä seurata kaksi tai kolme kertaa viikossa.

Antotapa

Vankomysiiniä tulee antaa parenteraalisesti vain hitaana laskimonsisäisenä infuusiona (korkeintaan 10 mg/min nopeudella ja alle 600 mg:n kerta-annokset vähintään 60 minuutin aikana), joka on laimennettu riittävästi (vähintään 100 ml/500 mg tai vähintään 200 ml/1000 mg).

Tapauksissa, joissa potilaan tila vaatii nestemäärän rajoittamista, voidaan myös antaa 500 mg/50 ml:n liuos tai 1000 mg/100 ml:n liuos. Näillä suuremmilla pitoisuuksilla infuusion liittyvien haittavaikutusten riski kasvaa.

Ks. kohdasta 6.6 tiedot liuoksen valmistamisesta

Hoidon kesto

Hoitoajan pituus riippuu infektion vaikeusasteesta sekä myös tilan kliinisestä ja bakteriologisesta edistymisestä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset:

Vaikeissa, akuuteissa yliherkkyystapauksissa (esim. anafylaksia) vankomysiinihoito on lopetettava heti ja asianmukaisiin tavanomaisiin päivystysluonteisiin toimiin on ryhdyttävä (esim. antihistamiinit, kortikosteroidit ja tarvittaessa teko hengitys).

Akuutin anurian tai kuulotelimen toiminnan heikkenemisen tapauksissa tulee vankomysiiniä käyttää ainoastaan välttämättömiin käyttöaiheisiin.

Bolusannoksen nopeaan (ts. useamman minuutin kuluessa tapahtuvaan) antoon voi liittyä vaikeaa hypotensiota, mukaan lukien sokki ja harvoin sydämenpysähdys, sekä histamiinireaktion kaltaiset oireet ja makulopapulaarinen tai punoittava ihottuma („red man -syndrooma“ tai punainen niska).

Laimennettu vankomysiiniliuos (2,5–5,0 g/l) tulee infusoida hitaasti enintään nopeudella 10 mg/min ja yli 60 minuutin aikana nopeaan infuusion liittyvien reaktioiden välttämiseksi. Infuusion keskeyttäminen yleensä pysäyttää nopeasti tällaiset reaktiot.

Nekroosiriskin vuoksi vankomysiini on annettava ainoastaan laskimonsisäisesti. Suonen ärtymistä voidaan vähentää antamalla vankomysiini laimennettuna liuoksena ja vaihtamalla injektiokohtaa.

Vankomysiinin antoon vatsaontelon sisäisenä injektiona jatkuvan ambulatorisen peritoneaalisen dialyysin aikana liittyy kemiallisen peritoniitin syndrooma.

Vankomysiinin käytössä munuaisten vajaatoimintapotilailla on noudatettava varovaisuutta, koska toksisten vaikutusten riski on huomattavasti suurempi, kun veren vankomysiinipitoisuudet ovat pitkään koholla. Annosta tulee vähentää munuaisten vajaatoiminta-asteen mukaan. Toksisuuden riski lisääntyy huomattavasti, kun pitoisuudet veressä ovat suuria tai pitkäaikaisessa hoidossa. Pitoisuuksia veressä tulee seurata ja munuaisten toimintakokeita tulee suorittaa säännöllisesti. Erityisvarovaisuutta suositellaan käytettäessä muita nefrotoksisiä lääkkeitä Vancomycin käytön yhteydessä.

Sekä ohimenevää että pysyvää ototoksisuutta (ks. kohta 4.8) on raportoitu potilailla, joiden kuulo on entuudestaan heikentynyt, kun he ovat saaneet liiallisia annoksia laskimoon tai samanaikaisesti jotakin muuta ototoksisesti vaikuttavaa ainetta, kuten aminoglykosidia. Kuulon menetystä voi edeltää tinnitus. Muiden antibioottien käytöstä saadut kokemukset viittaavat siihen, että kuulon menetys saattaa edetä hoidon

lopettamisesta huolimatta. Ototoxisuuden riskin pienentämiseksi veren lääkepitoisuudet on määritettävä säännöllisesti, ja myös säännöllisiä kuulotestejä suositellaan.

Vankomysiinin käyttöä tulee välttää potilailla, jotka ovat aikaisemmin menettäneet kuulonsa. Jos sitä käytetään tällaisille potilaille, tulee annos säätää säännöllisen veren lääkepitoisuusmäärityksen mukaan. Iäkkäät potilaat ovat erityisen herkkiä kuulovammoille.

Varotoimet

Vankomysiini on erittäin kudosta ärsyttävää ja lihaksen sisäisesti annettuna aiheuttaa injektiokohtaan nekroosia. Useilla vankomysiiniä saavilla potilailla saattaa esiintyä toisinaan voimakastakin kipua ja tromboflebiittia. Tromboflebiitin esiintyvyyttä ja vaikeutta voidaan vähentää antamalla lääkeaine hitaasti laimennettuna liuoksena (ks. kohta 6.6) ja vaihtamalla infuusiokohtaa säännöllisesti. Infuusioon liittyvien reaktioiden esiintyvyys (hypotensio, punaisuus, eryteema, urtikaria ja kutina) lisääntyy anestesia-aineiden samanaikaisen annon yhteydessä. Tätä voidaan vähentää antamalla vankomysiini-infuusio yli 60 minuutin aikana ennen anesteetin antoa.

Vankomysiiniä on käytettävä varoen potilailla, jotka ovat allergisia teikoplaniinille, sillä yliherkkyysristireaktioista vankomysiinin ja teikoplaniinin välillä on ilmoitettu.

Vankomysiini saattaa tehostaa anestesian aiheuttamaa sydänlihaksen lamaantumista. Anestesian aikana annokset on laimennettava hyvin ja annettava hitaasti tarkassa sydämen toiminnan valvonnassa. Asennon vaihtamista on lykättävä kunnes infuusio on päättynyt, jotta posturaaliset säädöt ovat mahdollisia.

Potilailla, jotka saavat vankomysiiniä pitkäaikaisesti tai samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa neutropeniaa tai agranulosytoosia, leukosyyttien määrää tulee tarkkailla säännöllisin välein. Kaikille vankomysiiniä saaville potilaille on suoritettava säännöllinen hematologinen tutkimus, virtsa-analyysi sekä maksan ja munuaisten toimintatesti.

Erityisesti iäkkäät potilaat ovat herkkiä kuulovaurioille, ja yli 60-vuotiaille on suoritettava kuulotestisarja. Muiden neurotoksisten aineiden samanaikaista tai peräkkäistä käyttöä on vältettävä.

Veren vankomysiinipitoisuuksien säännöllinen seuranta on aiheellista suurilla annoksilla ja pitkäaikaiskäytön yhteydessä, etenkin munuaisten vajaatoimintapotilailla ja kuulovammaisilla potilailla sekä nefro- tai ototoksisten valmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.2).

Jos vankomysiiniä annetaan pitemmän aikaa tai yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa neutropeniaa, on verenkuvaa tarkistettava säännöllisesti.

Pediatriinen käyttö: Vankomysiinin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta keskosvauvoilla ja lapsilla munuaisten kehittymättömyyden ja seerumin vankomysiinipitoisuuksien mahdollisen suurenemisen takia. Veren vankomysiinipitoisuuksia tulee tästä syystä seurata tarkoin. Vankomysiinin ja anestesia-aineiden samanaikaiseen käyttöön lapsilla on liittynyt punoitusta ja histamiinityyppistä punastumista (ks. kohta 4.5).

Infuusioon liittyvien reaktioiden esiintyvyys (hypotensio, ihon punoitus, eryteema, urtikaria ja kutina) kasvaa, kun anto tapahtuu samanaikaisesti anestesia-aineiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Mikäli esiintyy vaikeaa jatkuvaa ripulia, on otettava huomioon pseudomembranoottisen enterokoliitin mahdollisuus, joka voi olla hengenvaarallinen (ks. kohta 4.8, 'Vastatoimenpiteet'). Ripulia estäviä lääkevalmisteita ei saa antaa.

Vankomysiinin pitkäaikaiskäyttö voi johtaa resistenttien mikrobien liikakasvuun. Näiden potilaiden seuranta on välttämätöntä. Jos hoidon aikana kehittyy superinfektio, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut mahdollisesti nefrotoksiset tai ototoxiset lääkevalmisteet

Samanaikainen tai peräkkäinen vankomysiinin anto muiden mahdollisesti ototoksisten tai nefrotoksisten lääkevalmisteiden kanssa voi lisätä ototoxisuutta tai nefrotoksisuutta. Huolellinen tarkkailu on tarpeellista erityisesti annettaessa samanaikaisesti aminoglykosideja. Näissä tapauksissa enimmäisannos vankomysiini on rajoitettava 500 mg 8 tunnin välein.

Anestesia-aineet

On esiintynyt raportteja siitä, että haittavaikutusten (kuten hypotensio, ihon punoitus, eryteema, urtikaria ja kutina) mahdollisuus kasvaa, kun vankomysiiniä annetaan samanaikaisesti anestesia-aineiden kanssa. Näiden haittavaikutusten välttämiseksi vankomysiini tulee antaa vähintään 60 minuuttia ennen anestesian induktiota.

Lihasrelaksantit

Jos vankomysiinihydrokloridia annetaan leikkauksen aikana tai heti sen jälkeen, samanaikaisesti annetun lihasrelaksantin (esim. suksinyylkoliinin) vaikutukset, kuten neuromuskulaarinen salpaus, voivat voimistua tai pitkittyä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Tarkkoja tietoja vankomysiinin raskausaikaisesta käytöstä ei ole saatavilla. Eläimillä tehdyt lisääntymistoksisuustutkimukset eivät viittaa raskauden kestoon, alkionkehitykseen tai sikiöön kohdistuviin vaikutuksiin (ks. kohta 5.3).

Vankomysiini läpäisee kuitenkin istukan, joten alkioon ja vastasyntyneeseen lapseen kohdistuvan oto- ja nefrotoksisuuden riskiä ei voida sulkea pois. Tästä syystä vankomysiiniä tulee käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä ja vain huolellisen riski/hyötyarvioinnin jälkeen.

Imetys:

Vankomysiini erittyy rintamaitoon, joten sitä tulee käyttää imetyksen aikana vain, jos muilla antibiooteilla ei ole saavutettu vastetta. Vankomysiinin käytössä rintaruokkivilla äideillä on noudatettava erityistä varovaisuutta vastasyntyneelle mahdollisesti aiheutuvien haittavaikutusten takia (suolistoflooran häiriöt ja ripuli, hiivasienikolonisaatio ja mahdollisesti herkistyminen). Tämän lääkevalmisteen käytön tärkeyttä imettävälle äidille on punnittava, jolloin imettämisen lopettamista on harkittava.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vankomysiini valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu seuraavan taulukon mukaisesti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Kaikkein tavallisimmat haittavaikutukset ovat flebiitti sekä liian nopeasta vankomysiinin infuusiosta johtuvat pseudoallergiset reaktiot.

Veri ja imukudos:

Harvinainen: Agranulosytoosi, neutropenia, trombositopenia, eosinofilia

Immuunijärjestelmä:

Harvinainen: anafylaktoidiset reaktiot, yliherkkyyden reaktiot.

Kuulo ja tasapainoelin:

Melko harvinainen: Ohimenevä tai pitkäaikainen kuulon heikkeneminen.

Harvinainen: Tinnitus, huimaus.

Sydän:

Hyvin harvinainen: Sydämenpysähdys.

Verisuonisto:

Yleinen: Hypotensio, tromboflebiitti.

Hyvin harvinainen: Vaskuliitti.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Yleinen: hengenahdistus (dyspnea), hengityksen vinkuminen.

Ruoansulatuselimistö:

Harvinainen: Pahoinvointi.

Hyvin harvinainen: Pseudomembranoottinen enterokoliitti.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Yleinen: Exanteema ja limakalvotulehdus, pruriitti, urtikaria.

Harvinainen: IgA:n laukaisema rakkulainen dermatosi.

Hyvin harvinainen: Vakavat ihoreaktiot, joihin liittyy hengenvaarallisia yleisoireita (esim. eksfoliativinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai Lyellin oireyhtymä), AGEP (Akuutti yleistynyt eksanteema pustuloosi (nokkosihottuma)).

Tuntematon: DRESS (Lääkeainereaktiot eosinofilian (eosinofilisten valkosolujen runsaus) ja systeemisten oireiden yhteydessä).

Munuaiset ja virtsatie:

Yleinen: Munuaisten vajaatoiminta, joka ilmenee pääasiassa kohonneena seerumin kreatiniinipitoisuutena tai seerumin ureapitoisuutena.

Harvinainen: Interstitiaalinfriitti ja / tai akuutti munuaisten toimintahäiriö.

Tuntematon: Akuutti tubulusnekroosi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: Flebiitti, ylävartalon punoitus (punainen niska tai „red man -syndrooma“), rintakehän tai selkälihasten kipu ja spasmit.

Harvinainen: Lääkekuume ja vilunväreet.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

www-sivusto: www.fimea.fi

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta johtuvaa toksisuutta on raportoitu. 500 mg annoksen anto 2-vuotiaan lapsipotilaan laskimoon aiheutti kuolemaan johtaneen myrkytyksen. Yhteensä 56 g annoksen antaminen aikuispotilaalle 10 päivän kuluessa aiheutti munuaisten vajaatoimintaa. Tietyissä riskitilanteissa (esim. vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa) seerumin lääkepitoisuudet voivat suurentua ja oto- ja nefrotoksisia vaikutuksia voi esiintyä.

Toimenpiteet yliannostustapauksessa

- Spesifistä vastalääkettä ei tunneta.
- Oireenmukainen hoito on tarpeen samalla kun munuaistoimintaa ylläpidetään.

- Vankomysiini poistuu verestä huonosti hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin yhteydessä. Seerumin vankomysiinipitoisuuksien pienentämiseen on käytetty polysulfoniresiinin avulla toteutettua hemofiltratiota ja hemoperfuusiota.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: glykopeptidibakteerilääke

ATC-koodi: J01XA01

Vaikutusmekanismi

Vankomysiinin on trisyklinen glykopeptidiantibiootti, joka estää soluseinämän synteesiä sille herkkillä bakteereilla sitoutumalla voimakkaasti soluseinämän esiasteyksikköjen D-alanyyli-D-alaniini-päähän. Lääke on bakterisidinen jakautuville mikro-organismeille.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen (PK/PD) suhde

Vankomysiinillä on pitoisuudesta riippumaton vaikutus kohdemikrobin pitoisuuskäyrän alapuolella olevaan alueeseen (AUC), joka ensimmäisenä ennustavana tehokkuuden parametrina jaetaan pienimmällä bakteerien kasvua estävällä pitoisuudella (MIC). In vitro-, eläin- ja rajoitettujen ihmisestä saatujen tietojen perusteella AUC/MIC-suhde 400 on määritetty PK/PD-tavoitteeksi, jolla vankomysiinin kliininen teho saavutetaan. Tämän tavoitteen saavuttamiseksi MIC-arvojen ollessa > 0,5 mg/l vaaditaan annostusta ylärajalla ja suuria alimpia seerumipitoisuuksia (15–20 mg/l) (ks. kohta 4.2).

Resistenssimekanismi:

Glykopeptideille hankittu resistenssi perustuu erilaisten geenikompleksien hankkimiseen ja D-alanyyli-D-alaniini-kohteen muuttamiseen D-alanyyli-D-laktaatiksi tai D-alanyyli-D-seriiniksi, joka sitoutuu vankomysiinin heikosti, koska vetysidoksen kriittinen paikka puuttuu. Tämä resistenssimuoto on havaittavissa varsinkin *Enterococcus faecium*-bakteerilla.

Stafylokokin heikentynyttä herkkyyttä tai resistenssiä vankomysiinille ei ymmärretä riittävästi. Tarvitaan useita geneettisiä elementtejä ja lukuisia mutaatioita.

Ristiresistenssiä teikoplaniinin kanssa on raportoitu.

Herkkyys:

Vankomysiini tehoaa grampositiivisiin bakteereihin. Gramnegatiiviset bakteerit ovat resistenttejä.

Herkkyden resistenssistä erottavat MIC-raja-arvot ovat seuraavat:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) -suositukset

	Herkkyys	Resistentti
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 2 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus spp.</i>	$\leq 2 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 2 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$
Grampositiiviset anaerobiset	$\leq 2 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$
Lajeista riippumattomat ²	$\leq 2 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$

¹Vankomysiinin S/I-raja-arvoa on nostettu arvoon 4 mg/l, jotta vältettäisiin joidenkin lajien villin tyypin MIC-jakautuminen

²Lajeista riippumattomat raja-arvot on määritetty pääasiallisesti PK/PD-tietojen perusteella, ja ne ovat riippumattomia määrättyjen lajien MIC-jakaumasta. Niitä tulee käyttää pelkästään niiden lajien kohdalla, joille ei ole ilmoitettu lajispesifistä raja-arvoa, eikä niiden lajien kohdalla, joille herkkyydestä ei suositella.

Hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa määrättyillä lajeilla vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, ja paikalliset tiedot resistenssitilanteesta ovat tarpeellisia, etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarpeen

mukaan tulee pyytää asiantuntijan neuvoa, kun paikallinen resistenssin esiintyvyys on sellainen, että lääkeaineen hyödyllisyys on kyseenalaista ainakin jonkun tyyppisten infektioiden hoidossa.

<u>Yleensä herkät lajit</u> Grampositiiviset <i>Enterococcus faecalis.</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus koagulaasinegatiivinen</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Clostridium spp.</i>
<u>Lajit, joille hankittu resistentti voi olla ongelma</u> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Luonnostaan resistentti</u> Gramnegatiiviset bakteerit <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycobacteria</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Rickettsia spp.</i>

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen Annettaessa 1 g vankomysiiniä 60 minuutin infuusiona laskimoon, vankomysiinin huippupitoisuus plasmassa oli noin 63 mg/l heti infuusion päätyttyä, noin 23 mg/l kaksi tuntia infuusion jälkeen ja noin 8 mg/l yhdentoista tunnin jälkeen.

Jos vankomysiiniä annetaan peritoneaalidialyysin aikana intraperitoneaalisesti annoksesta imeytyy noin 60 % systeemisesti ensimmäisen kuuden tunnin aikana. Annettaessa 30 mg/kg intraperitoneaalisesti saadaan noin 10 mg/l seerumipitoisuus.

Jakautuminen

Annettaessa vankomysiiniä laskimoon se jakautuu melkein kaikkiin kudoksiin. Veriplasmapitoisuuksien kaltaisia pitoisuuksia saavutetaan keuhkopussissa, sydänpussissa ja nivelnesteessä kuin myös sydänlihaksessa sekä -läpässä. Näennäisen jakautumistilavuuden vakaassa tilassa on mainittu olevan 0,43 (korkeintaan 0,9) l/kg. Pieniä määriä vankomysiiniä siirtyy likvoriin ei-inflammatorisessa meningiitissä.

Eliminaatio

Vankomysiini sitoutuu plasman proteiineihin 55 prosenttisesti. Se metaboloituu vain vähäisessä määrin. Parenteraalisesti annettaessa se erittyy melkein täydellisesti munuaisten glomerulusfiltraation kautta mikrobiologisesti aktiivisena aineena (noin 70–80 % 24 tunnin aikana). Eritymisellä sapen kautta on vähäinen merkitys (alle 5 % annoksesta).

Mikäli munuaistoiminta on normaali, on puoliintumisaika seerumissa aikuispotilailla 4–6 tuntia ja lapsilla 2,2–3 tuntia. Munuaisten vajaatoiminta voi pidentää eliminaatiota (jopa 7,5 päivää).

Vankomysiinin eliminaation nopeus plasmasta vastaa suurin piirtein glomerulusfiltraation nopeutta.

Vankomysiinin systeeminen kokonaispuhdistuma ja munuaispuhdistuma voivat olla alentuneita iäkkäillä potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rajallisia tietoja mutageenisista vaikutuksista on olemassa; ne eivät viittaa mihinkään vaaraan.

Karsinogeenista potentiaalia koskevia pitkäaikaistutkimuksia eläimillä ei ole saatavissa. Välittömiä tai välillisiä teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu teratogeenisuustutkimuksissa, joissa rotat ja kanit saivat suunnilleen ihmisen annoksia vastaavia annoksia kehon pinta-alan (mg/m²) perusteella laskettuina.

Eläintutkimuksia peri-/postnataalisen käytön vaikutuksista fertilitettiin ei ole käytettävissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole

6.2 Yhteensopimattomuudet

Vankomysiiniliuoksilla on alhainen pH, mikä voi aiheuttaa kemiallista ja fysikaalista epästabiilisuutta, jos se sekoitetaan muihin lääkeaineisiin. Tästä syystä kukin parenteraalinen annos pitää tarkistaa silmämääräisesti ennen käyttöä saostumien tai värin haalistumisen toteamiseksi. Jotta saostumilta voitaisiin välttyä, tulisi neulat ja laskimonsisäiseen käyttöön tarkoitetut katetrit huuhdella keittosuolaliuoksella Vancosan - valmisteen ja muiden lääkeaineiden annostelun välillä.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

Vankomysiini- ja beetalaktaamiantibioottiliuosten on todettu olevan fyysisesti yhteensopimattomia. Saostumisen riski kasvaa korkeammilla vankomysiinipitoisuuksilla. Laskimonsisäiset letkut on huuhdeltava asianmukaisesti näiden antibioottien annon välillä. Lisäksi on suositeltavaa laimentaa vankomysiiniliuos pitoisuuteen 5 mg/l tai sen alle.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Käyttövalmiin infuusionesteen kesto aika

Käyttövalmiin infuusionesteen on laimennuksen jälkeen osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 96 tuntia 2–8 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä tuote tulisi kuitenkin käyttää välittömästi. Jos nestettä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset kokonaissäilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä niiden tule ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi saattamista/laimennusta ole suoritettu validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Värittömät lasiset tyyppiin 1 injektiopullot, joissa bromobutyylimuuttoluola ja repäisykorkki. Pakkaukset, joissa 1, 5 tai 10 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jauhe tulee liuottaa ja saatava konsentraatti on sen jälkeen laimennettava edelleen ennen käyttöä.

Infuusiokonsentraatin valmistus

Liuta 500 mg:n vankomysiini-injektiopullon sisältö 10 ml:aan injektioneisiin käytettävää steriiliä vettä. Liuta 1000 mg:n vankomysiini-injektiopullon sisältö 20 ml:aan injektioneisiin käytettävää steriiliä vettä. Yksi ml liuotettua konsentraattia sisältää 50 mg vankomysiiniä.

Infuusionesteen valmistus

Infuusiokonsentraatti voidaan laimentaa injektionesteisiin käytettävällä sterilillä vedellä, 9 mg/ml natriumkloridia tai 50 mg/ml glukoosia.

500 mg vankomysiiniä sisältävä injektiopullo: 5 mg/ml infuusionestettä varten laimenna 10 ml infuusiokonsentraattia 90 ml:lla liuotinta.

1000 mg vankomysiiniä sisältävä injektiopullo: 5 mg/ml infuusionestettä varten laimenna 20 ml infuusiokonsentraattia 180 ml:lla liuotinta.

Vankomysiinin pitoisuus infuusionesteessä ei saa olla yli 2,5–5 mg/ml.

Infuusionesteen ulkonäkö

Neste on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värin haalistumisen varalta ennen antoa. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia. Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Lääkkeen antaminen

Haluttu annos annetaan hitaana laskimonsisäisenä infuusiona enintään nopeudella 10 mg/minuutti vähintään 60 minuutin aikana tai pidempään.

Vankomysiinihydrokloridiliuoksen alhaisen pH-arvon aiheuttaman saostumisen estämiseksi kaikki laskimokanyylit ja katetrit on huuhdeltava keittosuolaliuoksella.

Periaatteessa vankomysiiniliuokset annetaan erikseen, mikäli kemiallista ja fysikaalista yhteensopivuutta muiden infuusionesteiden kanssa ei voida osoittaa (ks. kohta 6.2).

Hävittäminen

Infuusiopullot ovat kertakäyttöisiä. Käyttämätön tuote on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Str. 41

D-66440 Blieskastel

Saksa

Puhelin +49 (0) 6842 9609 0

Faksi +49 (0) 6842 9609 355

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Vancosan 500 mg: 28525

Vancosan 1000 mg: 28526

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.06.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.05.2014